129.

615.782 : 612.337 : 612.62

Evipan-Natrium / 藥理學的研究追補

特ニ滑平筋臓器ニ及ボス影響ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

加、藤 良 六

[昭和 13 年 11 月 25 日受稿]

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima)*Über die Wirkung des Evipan-Natriums auf die ausgeschnitten sowie
auf die im Körper befindlichen glattemuskeligen Oagane.

Von

Dr. Konroku Kato.

Eingegangen am 25. November 1938.

Evipan-Natrium (E.-Na.) stellt ein lösliches Natriumsalz der C-C-Cyclohexenylmethyl-N-methylbarbitursäure (Evipan) dar und wird gegenwärtig wegen seiner ungewöhnlich raschen narkotischen Wirkung und geringen Giftigkeit als injizierbares Narkotikum für Kurznarkose empfohlen. Über dieses Mittel liegen zwar schon sehr viele klinische Untersuchungen vor, aber nur äusserst wenige pharmakologische. Darum hat Verf. eine Reihe von pharmakologischen Untersuchungen vorgenommen, um die Wirkung des Mittels auf die glattemuskeligen Organe klarzustellen. Die Resultate der Experimente sind im folgenden zusammengefasst.

1. E.-Na. übt in allen Dosen über 0,00005% auf den überlebenden Kaninchendünndarm eine beträchtlich hemmende Wirkung aus. Bei dieser Wirkung wirkt Acetylcholin fast wie gewöhnlich erregend. Dagegen wird die Wirkung des Bariums, zumal bei höherer Konzentration, abgeschwächt. Ferner ist bei der Hemmung die hemmende Wirkung des Adrenalins, wenn auch etwas abgeschwächt, so doch wohl ausgeprägt.

2. Auf den isolierten Mäusedünndarm wirkt E.-Na. auch stets (bei über 0,00005%) hemmend. Das gleiche Verhalten in Bezug auf die Wirkung des Acetylcholins und Bariums wie beim Kaninchendarm wird auch hier nachgewiesen.

3. Auf den isolierten Kaninchenuterus übt E.-Na. bei über 0,002% immer eine hemmende Wirkung aus. Bei dieser Wirkung erweist sich der Uterus für Acetylcholin als fast gleich empfindlich wie im normalen Zustand. Die Wirkung des Bariums aber wurde als deutlich abgeschwächt gefunden. Die erregende Wirkung des Adrenalins tritt fast wie sonst auf.

4. Auf den isolierten Rattenuterus wirkt E.-Na. bei über 0,0008% immer hemmend; dabei zeigen die Wirkungen der anderen Pharmaka die gleichen Verhältnisse wie beim vorigen Organe.

5. Auf den im Körper befindlichen Dünndarm des Kaninchens zeigt E.-Na. eine dreifache Wirkungsweise (bei über 3 mg): 1) anfangs hemmend, dann erregend, 2) nur hemmend, 3) nur erregend. Bei der hemmenden Wirkung wird die erregende Wirkung des Acetylcholins nicht gehindert. Nach der beiderseitigen Resektion des Splanchnicus ist die Wirkung nicht mehr nachzuweisen. Was die erregende Wirkung anbelangt, so wird sie durch vorherige Darreichung von Atropin in keiner Weise beeinflusst.

6. Auf den Kaninchenuterus in situ wirkt E.-Na. bei über 5 mg erregend (ganz selten hemmend). Auf diese Wirkung zeigen Atropin und Yohimbin keinen Einfluss.

7. Die hemmende Wirkung des Stoffes am isolierten Kaninchen- und Mäusedünndarm sowie am isolierten Kaninchen- und Rattenuterus scheint nicht auf einer Lähmung der parasympathischen Nerven zu beruhen. Ebenso wenig scheint die Wirkung auf dem Wege über das sympathische Nervensystem einzutreten. Dagegen ist aus dem Verhalten zum Barium anzunehmen, dass der glatte Muskel selbst an der Lähmung teilnimmt. Der Hauptsitz dieser Wirkung konnte aber nicht aufgeklärt werden. Es liegt jedoch die Annahme nahe, dass die letzten Nervenorgane, die Auerbachschen resp. Frankenhäuserschen Ganglien, vorwiegend für die Lähmung verantwortlich sind.

8. Die hemmende Wirkung, die am Kaninchendünndarm in situ festgestellt wird beruht fast zweifellos auf der zentralen Erregung des Sympathicus. Was die erregende Wirkung beim Kaninchendünndarm und -uterus in situ anlangt, so scheint sie nicht seitens des vegetativen Nervensystems, sondern seitens der glatten Muskeln herbeigeführt zu werden. (Autoreferat)

I. 緒 言

Evipan-Natrium (E.-Na.) は 1932 年 Kropp 及び Taub = ヨリテ創製セラレ、I. G. Farbenindustrie A. G. (Bayer) ヨリ静脈内注入短時間麻醉薬トシテ提供サレタル藥物ニシテ、尿素ト Malonsäure ト結合シテ得ラルル Barbitursäure

ノ誘導體ニシテ、學名ヲ N-Methylcyclohexylmethylbarbitursäures Natrium ト稱シ、下記ノ如キ化學構造式ヲ有スル白色無味結晶

性粉末ニシテ、水ニ容易ニ溶解シテ帶褐透明液ヲ作り、極メテ酸化シ易ク、之ニ「過マンガン酸加里液」ヲ加フレバ褐色ニ變ズ。

先ヅ E-Na ニ關スル内外ノ文獻ヲ徴スルニ、其ノ麻醉作用ニ就テノ臨牀的研究報告ハ實ニ枚擧ニ遑アラザルモ、其ノ藥理學的研究ニ至リテハ、何レモ單ニ該藥物ノ血壓竝ニ呼吸ニ及ボス影響ヲ動物實驗ニヨリテ報告セルニ止リ、藥理作用全般ニ互ル精細ナル研究ハ僅ニ H. Weese¹⁾ ノ業績ヲ觀ルノミナリ。

E-Na 靜脈内注入麻醉ノ臨牀的研究報告ハ内外ニ甚ダ多數ナルヲ以テ、余ハ其ノ中主ナルモノニ就テ記サン。Gocke²⁾ ハ、E-Na ノ麻醉作用ハ其ノ注射速度ト密接ナル關係ヲ有シ、之ヲ徐々ニ注射スレバ諸種ノ副作用ヲ除キ得ベシト謂ヘリ。篠井、今井³⁾ ハ E-Na 靜脈内注入麻醉ハ患者ノ精神保護ニ勝レタル點ヲ特筆シ、吉田、星川⁴⁾ ハ副作用僅微ニシテ致死例無シト報告シ、又馬屋原、玉置⁵⁾ ハ E-Na ニヨル麻醉法ハ術式簡易有效ニシテ危險ヲ伴ハズ、其ノ注射速度ヲ適當ニスレバ副作用ハ防止サルベク、假令中毒セル場合ニ於テモ、人工呼吸ニヨリテ容易ニ之ヲ除去スルヲ得ベシト結論セリ。

次ニ E-Na ノ藥理學的作用ニ關スル報告ニ就テ述ブレバ、H. Weese ニ據レバ、本物質適用ニヨリ猫ハ其ノ注射中興奮期ヲ經過セズシテ麻醉ニ入り、短時間ニシテ覺醒シ、此時 Barbitursäure 特有ノ微細震顫及ビ纖維性痙攣ヲ認ム。又本物質ハ家兎ニ於テ、血液中ニテハ破壊サレズシテ主トシ

テ肝臟ニ至リテ分解セラレ、腎臟ハ之ニ關與セザルヲメ尿中ニ其ノ儘排泄セラレ。而シテ此際急性ノ副作用トシテハ主ニ血行障礙ニシテ、即チ血壓ハ數分間ニ 15—20 Hg 下降シ、次ニ輕度ノ新陳代謝抑制ト體溫降下ヲ觀ルモ、「アルカリ」貯藏及ビ血糖ニ變化ナク、又溶血作用及ビ嘔吐等ノ如キ副作用ハ認メズト謂ヒ、氏ハ此成績ヨリ確信ヲ得テ之ヲ 1000 例ニ就テ臨牀的ニ應用シタルニ、唯 1 ツトシテ不成功ニ終リシ例ナシト報告セリ。E-Na ノ腸管運動ニ及ボス影響ニ關スル今津、船越、伊庭等⁶⁾ ノ報告ニ據レバ、腸管運動ハ完全麻醉期ニ抑制ヲ受ケテ不活動ナルモ、覺醒ニ向フト同時ニ運動ハ漸次旺盛トナリ、數分—數 10 分ニシテ正常ニ復スト謂ヘリ。

以上ノ如ク E-Na ニ關スル文獻ハ、其ノ數甚ダ多キモ、其ノ藥理作用特ニ平滑筋臟器ニ及ボス影響ニ就テノ報告ハ實ニ寥寥タルニ鑑ミ、余ハ E-Na ノ平滑筋臟器ニ對スル作用ヲ藥理學的ニ檢討究明スルコトノ甚ダ有意義ニシテ且大イニ興味アルヲ信ジ、之ガ研究ヲ企圖シ得タル成績ヲ報告セントス。

II. 實驗材料及ビ實驗方法

實驗動物トシテハ家兎、「マウス」及ビ白鼠ヲ使用シ、摘出腸管竝ニ摘出子宮ニ就テノ實驗ハ、總テ放血致死セシメタル家兎及ビ「マウス」ノ腸管ト家兎及ビ白鼠ノ成熟不妊子宮ヲ選ビ、實驗方法ハ Magnus 氏法ニ據レリ。猶ホ此實驗ニ於ケル藥物量ハ、總テ摘出臟器ヲ懸垂セル Ringer-Locke 氏液ニ對スル 100 分率ニ換算記載セリ。

次ニ生體家兎小腸ニ就テノ實驗ハ、家兎ニ麻醉ヲ施スコトナク横位ニ固定シ、Ringer-Locke 氏液ヲ滿シタル適當大ノ「ペツヘル」ヲ 39°C 前後ノ溫槽内ニ安置シ、之ニ腹壁ノ切開口ヨリ出セル小腸ノ一部ヲ浸シ、其ノ一端ハ「固定スルメ」ニテ、

他端ハ描記槓杆ニ連絡セル「クレムメ」ニテ挟ミ、以テ腸管運動ヲ煤紙上ニ描カシメタリ。

生體家兎子宮ニ對スル實驗ハ、家兎ヲ麻醉セシムルコトナク背位ニ固定シ、下腹部ニ小切開ヲ加ヘテ子宮ヲ出シ、一端ヲ「固定クレムメ」ニテ、他端ヲ描記槓杆ニ連絡セル「クレムメ」ニテ挟ミ、猶ホ電熱ヲ以テ子宮ニ 38°C 前後ノ溫度ヲ與フルト同時ニ、溫湯ヲ浸セル「ガーゼ」ニテ其ノ周圍ヲ覆ヒテ局所ニ適當ナル溫度ト濕度ヲ保持セシメ、以テ子宮運動ヲ煤紙上ニ描畫セシメタリ。猶ホ使用セル E-Na ハ、Bayer 會社製ノ 1「アムブレ」中 1g 入ノ粉末ニシテ、之ヲ其ノ都度蒸溜水ニ溶解シテ用ヒタリ。

III. 實驗成績

A. 家兎摘出腸管ニ對スル作用

1. 單獨作用

先ヅ E-Na ノ 0.00005% 未滿ノ溶液ヲ作用セシムルニ、家兎摘出小腸運動ニ特別ノ影響ナク、0.00005% ニ至レバ僅ニ腸管運動ハ抑制セラレテ緊張ノ降下ヲ示スモ、其ノ振幅ニハ殆ド變化ヲ觀ズ。藥液ノ濃度ヲ 0.00008—0.0001% トスレバ、

第 1 圖 家兎摘出腸管ニ對スル作用：單獨作用

上記ノ抑制作用ハ顯著ニ發現シテ、腸管運動ハ持續的ニ減弱ス（第 1 圖參照）。更ニ濃度ヲ高メテ 0.002% ヲ作用セシムルニ、腸管運動ハ頗ル顯著ニ抑制セラレ、又本物質ノ高濃度 0.02% 溶液ノ作用スルトコロヲ觀ルニ、抑制作用ハ刀切的ニ發現シ、其ノ緊張ハ頓ニ降下シ、振幅ハ極度ニ縮小シテ、只僅ニ微弱ナル運動ヲ止ムル狀態ヲ持續スルモ、靜止ニ至ルコトナシ（第 2 圖參照）。而シテ斯カル際

第 2 圖 家兎摘出腸管ニ對スル作用：單獨作用

— Barium ヲ注加スルニ、其ノ筋興奮作用ハ正常ニ比較シテ輕微ナリ。即チ E-Na ハ家兎摘出小腸ニ對シテ、少量ヨリ大量ニ至ル迄一貫ニ其ノ運動ヲ抑制シテ、緊張ノ降下ト振幅ノ縮小ヲ惹起ス。

2. Acetylcholin トノ關係

前實驗ニ於テ觀タル E-Na ノ家兎摘出小腸運動ニ對スル抑制作用ハ、夫レト Barium トノ關係ヨリ、其ノ一部ハ腸管筋ノ麻痺ニ因ルモノト窺知サルルモ、猶ホ副交感神經ノ麻痺ニ基因スルヤ否ヤヲ検討センガタメ、E-Na ノ作用ト Acetylcholin トノ關係ヲ窺ヒタリ。即チ正常家兎摘出小腸運動ノ大體安定セル時 E-Na ノ著明作用量タル 0.0002% ヲ作用セシメテ、緊張ノ降下ト振幅ノ縮小ヲ招來セル場合、副交感神經ニ

刺激ヲ與フル Acetylcholin ノ 0.0001% ヲ作用セシムルニ腸管ノ緊張ハ急激且顯著ニ上昇ス (第 3 圖參照)。又逆ニ Acetylcholin 0.0001% ヲ適用シ

第 3 圖 家兔摘出腸管ニ對スル作用：
Acetylcholin トノ關係

テ腸管ノ緊張ヲ極度ニ上昇セシメタル時、E.Na 0.0002% ヲ作用セシムレバ、腸管運動ハ全ク抑制セラレ、後漸次恢復ニ向フ。

由是觀之、E.Na ノ家兔摘出腸管ニ對スル抑制作用ハ、Acetylcholin ノ作用ニ何等關係ナキガ故ニ、該作用ハ副交感神經ノ麻痺ニ因ラザルコトハ明カナリ。

3. Adrenalin トノ關係

前實驗ニ據リ、E.Na ノ家兔摘出小腸運動ニ對スル抑制作用ハ、一部ハ腸管筋ノ麻痺ニ基因シ、

又副交感神經ニハ關與セザルコトヲ識レルモ、猶ホ交感神經ノ興奮ニ因ルヤ否ヤハ不明ナルヲ以テ、E.Na ノ作用ト Adrenalin トノ關係ヲ檢セリ、即チ Adrenalin 0.00005% ヲ作用セシメテ、腸管運動ノ著明ニ抑制セララルヲ觀タル後、夫レト同一小腸切片ニ於テ、緊張及ビ蠕動ノ恢復タル後 E.Na 0.0002% ヲ適用スルニ、腸管運動ハ減弱セララルモ、前記ノ場合ニ比シ遙ニ輕度ナリ。又此時 Adrenalin ノ 0.0005% ヲ追加スルニ、腸管ノ緊張ハ更ニ降下シ、振幅モ亦縮小スルモ、先ノ對照ニ比較シテ明カニ輕微ナリ (第 4 圖參照)。

之ニ據レバ、Adrenalin ニテ一旦運動抑制セラレタル腸管ニテハ、E.Na ノ腸管運動抑制作用ハ遙ニ減弱シ、又 E.Na 作用後ニ於テモ Adrenalin ニヨリテ腸管運動ハ抑制セララルモ、正常時ニ於ケルヨリハ其ノ程度輕微ナリ。

即チ Adrenalin 作用後ニハ本物質ノ腸管運動抑制作用ハ甚ダ減弱スルヲ觀タレドモ、同時ニ Adrenalin ノ抑制作用モ亦減弱スルヲ以テ、此事實ノミヲ以テ本物質ガ交感神經ヲ侵襲スルモノト推論スルニハ不充分ニシテ、此目的ニハ更ニ他臓器ニ於ケル作用モ參酌スルノ要アルモ、實際本物質ガ他ノ臓器ニ於テモ交感神經ヲ侵襲スルト言フ根據ヲ見出し得ザルヲ以テ、恐ラク交感神經ニハ關係ナキモノト考フルガ妥當ナラン。

第 4 圖 家兔摘出腸管ニ對スル作用：Adrenalin トノ關係

B. 「マウス」摘出腸管ニ對スル作用

1. 單獨作用

E-Na 0.00005% 未滿ニ於テハ、「マウス」摘出腸管運動ニ何等ノ變化ヲ認メズ、0.00005% ヲ作用セシムル時始メテ輕微ナル抑制作用發現シ、緊張ハ僅ニ降下スルモ、振幅ニハ變化ヲ認メズ。本物質

ノ 0.0001% ヲ適用スルニ、上記ノ抑制作用ハ顯著ニ認メラレ、更ニ濃度ヲ高メテ 0.0005% トスレバ、腸管ノ緊張ハ甚ダシク降下シ、振幅ハ殆ド之ヲ認メ得ザルニ至リ、此際 Barium ヲ作用セシムルニ、其ノ筋興奮作用ハ正常ニ比シテ遙ニ弱シ（第 5 圖參照）。

第 5 圖 「マウス」摘出腸管ニ對スル作用：單獨作用及ビ Barium トノ關係

即チ本物質ハ摘出「マウス」腸管運動ニ對シ、少量ヨリ大量ニ至ル迄一般ニ抑制的ニ作用シテ、緊張ノ降下ト振幅ノ縮小ヲ招來ス。

2. Acetylcholin トノ關係

前實驗ニテ觀タル E-Na ノ「マウス」摘出腸管ニ對スル抑制作用ハ、如何ナル機轉ニ基因スルヤヲ検討セントシテ、E-Na ノ作用ト副交感神經刺激藥タル Acetylcholin トノ關係ヲ試驗セリ。即チ E-Na 0.0001% ヲ適用シテ腸管運動ヲ抑制セシメタル時、Acetylcholin 0.00001% ヲ作用セシムルニ、腸管ノ緊張ハ直ニ顯著ナル上昇ヲ示ス（第 6 圖參照）。又初メ Acetylcholin 0.00001% ヲ投與シテ腸管ノ緊張頓ニ上昇セル時、E-Na ノ 0.0001% ヲ注射スルニ、上昇セル緊張ハ著明ニ降下ス。

要之、E-Na ノ「マウス」摘出腸管ニ對スル抑制作用ハ、Acetylcholin ノ作用ニ何等關與セザルガ故ニ、尠クモ副交感神經麻痺ニハ原因セザルモノノ如ク、又前記 Barium トノ關係ヨリ觀テ該作用ハ一部腸管筋ノ麻痺ニ因リテ來ルモノト思惟サル。

第 6 圖 「マウス」摘出腸管ニ對スル作用：Acetylcholin トノ關係

以上家兎及ビ白鼠ノ摘出腸管ニ於ケル實驗成績ヲ綜合スルニ、之等臟器ニ對スル本物質ノ抑制作用ハ一部ハ筋ノ麻痺ニ基クガ如キモ、其ノ主ナル原因ハ尙ホ明カナラズ。即チ副交感神經ノ麻痺ニ非ザルコトハ確實ナルモ、交感神經ノ興奮ヲ肯定スベキ事實ハ證明セラレズ。故ニ或ハ運動性神經節ノ麻痺ニ非ザルカト想像セラル。

C. 家兔摘出子宮ニ對スル作用

1. 單獨作用

先ヅ E-Na ノ 0.002% 未滿ヲ作用セシムルニ、家兔摘出子宮運動ニ何等ノ影響ヲ與ヘズ、0.002%ニテ始メテ僅ニ其ノ運動ハ抑制セラレ、輕度ノ緊張降下及ビ振幅ノ縮小ヲ招來ス。更ニ本物質ノ濃

度ヲ高メテ 0.005—0.01% ヲ適用スルニ、該作用ハ顯著ニ發現ス(第7圖參照)。本物質ノ高濃度 0.02% ヲ作用セシムル時ハ、子宮運動ハ極度ニ抑制セラレ、緊張ハ急激ニ降下シ、振幅ハ殆ド之ヲ認メザルニ至リ、此際 Barium ヲ注加スルニ、正常ノ如キ筋興奮作用發現セズ(第8圖參照)。

第 7 圖 家兔摘出子宮ニ對スル作用：單獨作用

第 8 圖 家兔摘出子宮ニ對スル作用：單獨作用及ビ Barium トノ關係

即チ E-Na ハ家兔摘出子宮ニ對シ、小量ヨリ大量ニ至ル迄一般ニ抑制作用ヲ呈シ、緊張ノ降下並ニ振幅ノ縮小ヲ認メシメ、子宮筋ハ次第ニ麻痺スル如シ。

2. Acetylcholin トノ關係

前實驗ニ於テ觀察セラルル E-Na ノ家兔摘出子宮運動ニ對スル抑制作用ハ、該作用ト Barium ト

ノ關係ヨリシテ其ノ一部ハ子宮筋ノ麻痺ニ原因スルモノト思惟サルモ、尙ホ外ニ自律神經ノ刺激ニ因ルトコロアランヤヲ究明センガため、E-Na ノ作用ト Acetylcholin トノ關係ヲ窺ヒタリ。

即チ E-Na ノ著明作用量タル 0.02% ヲ適用シテ、顯著ナル子宮運動ノ抑制作用發現セル時、副交感神經ヲ刺激スル Acetylcholin ノ 0.0001% ヲ

作用セシムル、子宮筋ノ緊張ハ急激ニ上昇シ、運動モ亦活潑トナルヲ認ム(第9圖參照)。又初メ Acetylcholin 0.0001% ヲ作用セシメテ、子宮筋ノ緊張ノ上昇シ、其ノ運動ノ旺盛トナレルヲ觀テ、E-Na 0.02% ヲ注加スル、子宮運動ハ急激且著明ニ抑制セラレ、顯著ナル緊張ノ降下及ビ振幅ノ縮小ヲ招來ス。

第9圖 家兎摘出子宮ニ對スル作用
Acetylcholin トノ關係

本實驗成績ヨリ按ズルニ、E-Na ノ作用ハ Acetylcholin ノ作用ニ全然關與セザルガ故ニ、該抑制作用ハ副交感神經性ニハ非ザルモノノ如シ。

3. Adrenalin トノ關係

E-Na ノ家兎摘出子宮運動ニ對スル抑制作用ハ、副交感神經ノ麻痺ニ因ラズシテ、其ノ一部ハ子宮筋ノ麻痺ニ基因スルモノナランコトハ、前實驗ニ據リテ明カトナレルモ、然ラバ尙ホ交感神經催進纖維ノ麻痺ニ原因スルヤ否ヤヲ検討セントシテ、Adrenalin トノ關係ヲ檢セリ。而シテ Adrenalin ノ摘出家兎子宮ニ對スル作用ハ、其ノ適用量ト動物ノ個性ニヨリテ一定セザルコトハ先人ノ謂フトコロナレバ、余ハ同一子宮ニ就テ Adrenalin ノ種々ノ量ヲ投與觀察シタル結果、0.0003--0.0007%

ガ常ニ子宮筋ノ緊張ヲ一過性ニ上昇セシムルヲ認リ、此作用ハ交感神經催進纖維ノ刺激ニ因ルモノト思惟セリ(第10圖參照)。

第10圖 家兎摘出子宮ニ對スル Adrenalin ノ作用(對照)

先ヅ E-Na 0.02% ヲ作用セシメテ、摘出家兎子宮運動ノ顯著ナル抑制ヲ招來セン時、Adrenalin ノ 0.0003% ヲ注加スルニ、子宮運動ハ常ニ Adrenalin 單獨投與ニ於ケルト同程度ノ緊張上昇ヲ呈ス(第11圖參照)。

第11圖 家兎摘出子宮ニ對スル作用
Adrenalin トノ關係

由是觀之、E-Na ノ家兎摘出子宮運動ニ對スル抑制作用ハ、Adrenalin ノ子宮興奮作用ニ何等影響ヲ及ボサザルガ故ニ、交感神經ニハ關與セザルモノノ如シ。

D. 白鼠摘出子宮ニ對スル作用

1. 單獨作用

E-Na 0.0008% 未滿ヲ作用セシムル場合ハ、白鼠摘出子宮運動ニ何等ノ變化ヲ及ボサザルモ、0.0008%ニ至レバ、運動ハ僅ニ抑制セラレ、緊張ハ輕度降下スルモ、振幅ニハ殆ド影響ヲ認メズ。本物質 0.001%ヲ注加スルニ、該抑制作用ハ著明ニ發現シ、更ニ高濃度 0.05%ヲ適用スレバ、子宮運動ハ急激且顯著ニ抑制セラレ、緊張ハ著シク降下シ、振幅ハ殆ド之ヲ認メザルニ至リ、此際 Bariumヲ注加スルモ、正常ノ如キ筋興奮作用發現セズ(第12圖參照)。

第12圖 白鼠摘出子宮ニ對スル作用：單獨作用及ビ Barium トノ關係

要之、E-Naハ白鼠摘出子宮ニ對シ、少量ヨリ大量ニ至ル迄一般ニ其ノ運動ヲ抑制ス。

2. Acetylcholin トノ關係

白鼠子宮ノ運動ハ、副交感神經ニヨリ催進的ニ、又交感神經ニヨリ單ニ抑制的ニ支配サルト謂フ。前實驗ニ於テ觀ラルル E-Naノ白鼠摘出子宮運動ニ對スル抑制作用ハ、如何ナル機轉ニ因ルヤヲ究明セントシテ、Acetylcholin トノ關係ヲ窺ヒシニ、該作用ハ Acetylcholinニヨリテ何等影響ヲ受ケザルガ故ニ、渺クトモ副交感神經ニハ關與セザルモノト思惟サル(第13圖參照)。

第13圖 白鼠摘出子宮ニ對スル作用：Acetylcholin トノ關係

以上家兎及ビ白鼠子宮ニ於ケル實驗成績ヨリ考察スルニ、本物質ノ摘出子宮ニ對スル抑制作用ハ一部ハ筋自身ニ對スル作用ノ如ク考ヘラルルモ、其ノ主ナル原因ハ副交感神經麻痺ニモ非ザル如ク、確實ナル證明ヘ之ヲ缺クモ、運動性神經節ノ麻痺ニ歸セザル可ラザルガ如シ。

E. 生體家兎小腸ニ對スル作用

E-Naハ現ニ臨牀方面ニ於テ短時間麻酔藥トシテ一般ニ賞用サレツツアルモ、本物質ニヨル麻酔中腸管ハ如何ナル運動狀態ニ置カルルヤニ就テハ、余未ダ其ノ詳細ナル報告ヲ觀ザルヲ以テ、此點ノ重要ナル疑問ヲ明カニセントシテ、E-Naノ生體家兎小腸運動ニ及ボス影響ヲ精細ニ檢討セリ。

1. 單獨作用

E-Na 3 mg 未滿ヲ作用セシムルニ、生體家兎小腸運動ニ何等影響ヲ認メザルモ、3 mgニ於テハ一般ニ輕微ナル腸管運動ノ變化ヲ呈シ、5 mgニ至レバ其ノ作用愈々著明トナル。而シテ此際腸管ノ運動ハ次ノ如キ3通りノ變化ヲ招カス。即チ、(1) 初メ腸管運動ノ抑制作用先行シ、次第ニ恢復

シテ後更ニ興奮作用ヲ呈スル場合(第14圖(a)参照); (2) 腸管運動ガ單ニ持續的ニ抑制セラルル場合(第14圖(b)参照); (3) 初メヨリ腸管運動ノ興奮ヲ顯ル場合(第14圖(c)参照)等ナリ。以上3通ノ場合ノ中(1)最モ多ク、通常ハ此經過ヲ呈シ、又(3)ニ於テモ腸管運動ノ興奮ニ先行シ

テ極ク短時間乍ラモー過性ノ抑制作用存在スルガ如ク、即チ其ノ抑制興奮ノ2作用ニ(1)ト時間的差異アルモノト察知セラル。更ニE-Naヲ増量シテ10—20mgヲ適用スレバ、前記ノ作用ハ益々著明ニ發現シ、大量ニ至ルニ從ヒテ(2)ノ場合ヲ招來スルコト多キガ如シ。

第14圖 生體家兎小腸ニ對スル作用：單獨作用

(a)

(b)

(c)

Acetylcholin トノ關係

E-Na 單獨作用ニ於テ觀タル生體家兎腸管運動ニ對スル抑制作用ノ因ツテ來ルトコロヲ按ズレバ、副交感神經ノ麻痺及ビ交感神經ノ興奮及ビ運動性神經節竝ニ腸管筋麻痺等ヲ擧ゲ得ベシ。然レドモ此内運動性神經節竝ニ腸管筋ノ麻痺ハ、上記(1)ノ場合ニ觀ル如キ抑制作用ニ續發スル興奮作用ヨリ考察シテ、之ヲ除外シ得ベク、副交感又ハ交感神經ノ内何レカニ基因スルモノト思惟セラル、仍リテ先ヅ該作用ト Acetylcholin トノ關係ヲ窺ヘリ。

本物質ノ著明作用量タル 10 mg ヲ注射シテ、腸管運動ノ抑制ヲ觀タル時、Acetylcholin 0.1 mg ヲ適用スルニ、腸管ノ運動ハ直ニ頗ル著明ナル興奮ヲ呈ス(第 15 圖參照)。之ニ據レバ、該作用ハ副

第 15 圖 生體家兎小腸ニ對スル作用：
Acetylcholin トノ關係

交感神經ニハ關與セザルモノノ如シ。サレバ結局歸納的ニ交感神經ノ興奮ニ基因スルモノニ非ザルヤト想像セラル。

3. 兩側内臟神經切除ノ影響

余ハ前實驗ニ據リテ、E-Na ノ生體家兎腸管運動抑制作用ハ交感神經ノ興奮ニ因ルモノニハ非ザルカトノ想像ヲ抱クニ至レルガ、摘出腸管ノ實驗ニ於テ末梢性ニハ交感神經作用ヲ確認スル能ハザルヲ以テ、果シテ交感神經性ノ作用アリトスレバ中樞性ナラザル可ラズ。仍ツテ之ヲ決定センタメ茲ニ兩側内臟神經切除家兎ニ於ケル E-Na ノ腸管運動ニ及ボス影響ヲ窺ヒタリ。

先ヅ家兎ノ兩側内臟神經ヲ Schultze 氏法ニ倣ヒテ横隔膜直下ニ切斷セル後、E-Na 5 mg ヲ投與スルニ、腸管運動ハ直ニ著明ニ促進シ、其ノ間 E-Na 單獨適用ニ於テ觀ラルル如キ抑制作用ハ常ニ全然之ヲ認メズ(第 16 圖參照)。

第 16 圖 生體家兎小腸ニ對スル作用：
兩側内臟神經切除ノ影響

之ニ據レバ、茲ニ E-Na 單獨作用ニ於テ多クノ場合發現セル腸管運動ノ抑制作用ハ、恐ラク中樞性交感神經ニ關與スルモノト察知セラル。

4. Atropin トノ關係

前實驗成績ニ據リ、E-Na ノ生體家兎腸管運動ニ對スル抑制作用ハ、交感神經ノ興奮ニ因ルコトヲ識レルモ、然ラバ之ニ續發スル興奮作用ハ如何ナル機轉ニヨルヤヲ検討セントシテ、該興奮作用ト Atropin トノ關係ヲ窺ヘリ。

即チ前記(1)及ビ(3)ノ場合ヲ呈スル家兎ニ、Atropin 2 mg ヲ作用セシメテ(1)ノ場合ハ後處置シ(3)ノ場合ハ前處置ス、其ノ變化ト E-Na ニヨル腸管運動ノ興奮作用トノ關係ヲ觀タルニ、E-Na ノ作用ハ Atropin ニヨリテ何等影響ヲ蒙ラザルガ故ニ、該作用ハ副交感神經ニハ關與セザルモノノ如シ(第 17 圖參照)。

第 17 圖 生體家兎小腸ニ對スル作用：Atropin トノ關係

以上ノ實驗成績ニ據レバ、E-Na ノ生體家兎腸管運動ニ對スル抑制作用ハ中樞性交感神經ノ刺激ニ因リ、腸管筋ハ之ニ關與セザルコト明カトナリ、又其ノ興奮作用ハ副交感神經ニ關係ナキヲ識レル

ガ故ニ、該興奮作用ハ腸管筋ノ興奮ニ基因スルモノト推察サル。

而シテ以上ノ實驗成績ヲ以テ、生體家兎腸管運動ガ E-Na 注射ニヨリテ變化スル 3 通りノ場合ヲ考察スルニ、(1)ノ場合ハ初メ腸管運動ハ中樞性交感神經ノ興奮ニヨリテ抑制セラレ、後腸管筋ノ興奮ニ因リテ催進セラレ、(2)ノ場合ハ(1)ノ場合ト同機轉ノ抑制作用ガ持續シ、(3)ノ場合ハ腸管筋ノ興奮ノミ發現スルモノトシテ容易ニ説明セラルベシ。

F. 生體家兎子宮ニ對スル作用

E-Na 5 mg 未滿ヲ注射スルニ、生體家兎子宮運動ニ何等ノ影響ナキモ、5 mg ヲ適用スレバ多クノ場合子宮運動ハ亢進シテ緊張ノ上昇或ハ振幅ノ増大ヲ招來ス(極ク稀ニハ抑制セラルルコトアリ)(第 18 圖參照)。而シテ多クノ場合發現スル子宮運動催進作用ニ就テ之ヲ分析

第 18 圖 生體家兎子宮ニ對スル作用：單獨作用

的ニ検討スベク、該作用ト Atropin 及ビ Yohimbin トノ關係ヲ窺ヒタルニ、E-Na ニヨル生體子宮運動ノ興奮作用ハ、之等兩物質ニヨリテ何等影響ヲ蒙ラザルガ故ニ、該作用ハ自律神經ニハ關與セズシテ、子宮筋ノ興奮ニ因ルモノト認知サレタリ。尙ホ極ク稀ニ認メラレタル子宮運動ノ抑制作用ハ、之ヲ精細ニ分析究スルノ機會ニ恵マレザリキ。

IV. 結 論

1. E-Na 0.00005% 以上ヲ作用セシムレバ、家兎摘出腸管運動ハ常ニ抑制セラレ、緊張ノ降下ト振幅ノ縮小ヲ呈ス。

2. E-Na ノ家兎摘出腸管運動ニ對スル抑制作用ハ、夫レト Barium トノ關係ヨリ、其ノ一部ハ腸管筋ノ麻痺ニ因ルモノト認知セラル。又該作用ヲ Acetylcholin ヲ以テ分析シタル結果、副交感神經ニハ關與セザルコトヲ識レリ。

3. E-Na ノ家兎摘出腸管ニ作用セシムル前ニ Adrenalin ヲ投與シテ、一度強度ノ腸管運動ノ抑制ヲ惹起セシムル時ハ、E-Na ノ腸管運動抑制作用ハ著明ニ減弱セラル。然レドモ斯カル處置後ハ Adrenalin ノ抑制作用モ亦減弱セラレ、且此外ニ本物質ノ作用ガ交感神經ニ由來スルガ如キ證左ハ本臟器ノミナラズ他臟器ニ於テモ見出シ得ズ。故ニ該抑制作用ノ主ナル侵襲點ハ尙ホ不明ニシテ、或ハ運動神經節ノ麻痺ニ基クニ非ザルカト考ヘラル。

4. 「マウス」摘出腸管ニ於テ E-Na ノ 0.00005% 以上ハ腸管運動ヲ常ニ抑制シ、其ノ緊張ヲ降下セシメ振幅ヲ縮小ス。而シテ此抑

制作用ト Barium 及ビ Acetylcholin トノ關係ハ家兎腸管ニ於ケルト同様ナリ。

5. E-Na 0.002% 以上ヲ家兎摘出子宮ニ作用セシムレバ、子宮運動ハ抑制セラレ、緊張ノ降下ト振幅ノ縮小ヲ惹起ス。而シテ該作用ト Barium 及ビ Acetylcholin トノ關係ヲ檢シタルニ、該作用ハ副交感神經ニハ關與セズ、一部ハ子宮筋ノ麻痺ニ因ルコトヲ識レリ。

6. Adrenalin ノ一定量(0.0003—0.0007%)ガ家兎摘出、子宮運動ヲ一過性ニ催進セシムルコトヲ確認シタル後、E-Na ノ作用ト Adrenalin トノ關係ヲ窺ヒタルニ、兩者間ニハ何等ノ拮抗ナキガ故ニ、該作用ハ交感神經催進纖維ノ麻痺ニ因ラザルモノト認メタリ。故ニ摘出子宮ニ於ケル本物質ノ抑制作用ハ一部筋ノ麻痺ニ因ルモノナラント思考スレドモ、主ナル原因ニ就テハ確證ヲ得ルニ至ラザリキ。從ツテ按ズルニ、該作用ハ恐ラクハ主トシテ運動性神經節ノ麻痺ニ歸スベキモノナラン。

7. 白鼠摘出子宮ニ於テ、E-Na ノ 0.0008% 以上ヲ作用セシムレバ、子宮運動ハ常ニ抑制セラレ、此抑制作用ト Barium 及ビ Acetylcholin トノ關係ハ前臟器ニ於ケルト全く同様ナリ。

8. 生體家兎小腸ニ於テ、E-Na ノ 3 mg 以上ヲ注射スレバ、腸管運動ニ 3 様ノ變化ヲ招來ス。即チ (1) 抑制作用先行シ、次第ニ恢復シテ後興奮作用ヲ呈スル場合、(2) 單ニ抑制ノ持續スル場合、及ビ (3) 初メヨリ催進セラルル場合アリ。而シテ一般ニ (1) ノ場合最も多ク發現シ、又大量投與ニテハ (2) ノ場合

ヲ招來スルコト多シ。以上ノ内(1)ノ場合ニ腸管ノ運動ガ初メ抑制後催進サルル以上、先行スル抑制作用ガ筋麻痺ニ因ラザルコトハ容易ニ想像セラル。

9. E-Na ノ生體家兎腸管運動ニ對スル抑制作用ハ、Acetylcholin ノ作用ニ何等影響ヲ與ヘザルガ故ニ、該作用ハ副交感神經ニ關與セザルヲ識ル。

10. 兩側内臟神經切除家兎ニ於テハ E-Na ハ其ノ腸管運動抑制作用ヲ招來セザルヲ以テ、該作用ハ中樞性交感神經ニ關係アルモノ

ト思惟セラル。

11. E-Na ノ生體家兎腸管運動ニ對スル催進作用ハ、夫レト Atropin トノ關係ヨリ、副交感神經ノ興奮ニ因ラザルモノト認メラル。

12. E-Na ハ之ヲ 5 mg 以上注射スル時、生體家兎子宮運動ヲ多クノ場合亢進セシメ、緊張ノ上昇及ビ振幅ノ増大ヲ招來シ、此作用ハ Atropin 及ビ Yohimbin ト何等關係ナキガ故ニ子宮筋ノ興奮ニ因ルモノト思考セラル。

文 獻

- 1) H. Weese, Dtsch. med. Wschr., Nr. 2, S. 47, 1933. 2) Gocke, Zbl. Gyn., Nr. 31, S. 1809, 1933. 3) 篠井, 今井, グレンツゲビート, 第9卷, 第12號, 1589頁. 4) 吉田, 星川, グレンツゲビート, 第9卷, 第12號, 1665頁. 5) 馬屋原, 玉置, 臨牀醫學, 第25年, 第9號, 24頁. 6) 今津, 船越, 伊庭, 京都府立醫大誌, 第18卷, 第3號, 1031頁.